ZUM EINFLUSS VON VITAMIN A UND E AUF DAS VERHALTEN VERSCHIEDENER AUGENGEWEBE UND KÖRPERORGANE WÄHREND UND NACH DER CHOLESTERINMAST

von

HANS JÜRGEN HOCKE

1962

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr.W. Rohrschneider

ZUM EINFLUSS VON VITAMIN A UND E AUF DAS VERHALTEN VERSCHIEDENER AUGENGEWEBE UND KÖRPERORGANE WÄHREND UND NACH DER CHOLESTERINMAST

Inaugural-Dissertion

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Jürgen Hocke
aus Breslau

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz.Dr.H.J.KÜCHLE
Mitberichterstatter: Professor Dr.W.ROHRSCHNEIDER
Dekan: Professor Dr.W.SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 9.Januar 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet

Herrn Privat-Dozent Dr.H.J.KÜCHLE danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Versuchsdurchführung und Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Professor Dr.W.ROHRSCHNEIDER, Direktor der Universitäts-Augenklinik München, danke ich für die Übernahme des Referates dieser Arbeit.

Seite

A. Einleitung und Fragestellung 7

B. Zur Pathogenese der Arteriosklerose 8
(mit Literaturhinweisen)

C. Methodik der eigenen Untersuchungen 23
I.Versuchsanordnung 23
II.Versuchsdurchführung 23

D. Untersuchungsergebnisse 30
a)Gewichtsverlauf 30
b)Serumcholesterin 31
c)Serumphosphorlipoide 32
d)Serumlipoproteide 36
e)Entwicklung des Arcus lipoides 37
f)Sektionsergebnisse 41

E. Besprechung der Ergebnisse 44

F. Zusammenfassung 47

G. Literaturverzeichnis 48

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0066

A. Einleitung und Fragestellung

Die Statistiken zeigen, daß neben den Todesfällen durch Unfall und Krebs der Herzinfarkt auf der Grundlage atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen mit zu den häufigsten Todesursachen zählt. Deshalb ist es seit Jahren von größtem Interesse, in Erfahrung zu bringen, ob es möglich ist, durch Medikamente auf die Ausbildung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen einen Einfluß zu nehmen, ja vielleicht gar ihre Ausprägung zu verhindern.

Durch Verfütterung von Cholesterin gelingt es bei Tieren eine Atheromatose künstlich zu erzeugen, und so kann man hier den Einfluß chem. Substanzen auf deren Ausbildung gut beobachten. Zwar lassen sich die Ergebnisse des Tierexperimentes nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, da in Ernährungsweise, Stoffwechselchemie und Regulationsmechanismen erhebliche Unterschiede bestehen. Man kann aber dennoch aus Tierversuchen häufig gewisse Schlußfolgerungen ziehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß der Vitamine A und E auf die Ausbildung einer durch Cholesterinmast künstlich erzeugten Atherosklerose beim Kaninchen untersucht. Hierzu wurden die Vitamine gleichzeitig mit einem Cholesterinolivenölgemisch verabfolgt. Dabei interessierte es auch, wie sich die Befunde verändern, wenn man die Tiere nach Beendigung der Fütterung noch einige Wochen überleben läßt.

B. Zur Pathogenese der Arteriosklerose (mit Literaturhinweisen)

Über die zunehmende Bedeutung der Arteriosklerose und ihrer Folgeerkrankungen als Todesursache besteht heute kein Zweifel, aber noch immer herrscht keine Einigkeit über die Pathogenese der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen. Ob sie ein unausbleiblicher Altersvorgang, oder Ausdruck vom Altern unabhängiger Stoffwechselstörungen sind, scheint noch weitgehend unklar.

Pathologisch-anatomisch beginnt die Arteriosklerose mit einer Quellung und Lockerung der Intimaschichten und nachfolgender Durchtränkung mit Blutplasma. Es entsteht ein akutes Ödem der Intima.
Dann kommt es zu charakteristischen Veränderungen der Ödemherde. Das zunächst in dünner Lösung vorhandene Eiweiß kondensiert, womit ein gleichzeitiger Wasserverlust verbunden ist. Darauf folgt eine Abscheidung von Hyalin ins Gewebe, was zur sekundären Faserbildung führen kann. Unter dem Einfluß von Zellfermenten differenzieren sich im Hyalin präkollagene Retikulumfasern, die sich später bündeln und echte kollagene Fasern bilden, wodurch sich das Gewebe verhärtet. Es kommt zur Sklerose, zu einer arteriosklerotischen Herdbildung. Aus der Hyalinose entwickelt sich in vielen Fällen eine Lipoidose mit nachweisbaren Ansammlungen von Cholesterinestern. Dabei soll es sich um das Sichtbarwerden bereits in der Ödemflüssigkeit vorhandener Cholesterinester handeln. Die Cholesterinester sind im Blutserum an Plasmaeiweißkörper gebunden. Diese Eiweiß-Cholesterinester-Symplexe sind auch im Ödemherd und im jungen Hyalin, welches sich mit Sudan noch nicht färben läßt, vorhanden. Durch Dehydration des Hyalins kommt es zur Trennung der Lipoid- von der Eiweißfraktion und damit zur Lipoidose.
In den arteriosklerotischen Herden erfolgt eine feintropfige Speicherung der Lipoide in den Mesenchymzellen der Herdumgebung, nachdem zuvor die Cholesterinester diffus kondensiert waren. Hier werden die Cholesterinester in freies Cholesterin und Fettsäure gespalten, wobei das freie Cholesterin

ausfällt. Eine damit verbundene Wasseranreicherung kann zum Aufbruch der Intima und damit zum arteriosklerotischen Geschwür führen, welches nach Abstoßung des Cholesterins durch sekundäre Sklerose überhäutet werden kann; anderseits ist eine Verkalkung durch Ausfällung von Kalziumcarbonat bzw. Kalziumphosphat möglich.
Damit hat dann die arteriosklerotische Herdbildung ihr Endstadium erreicht.

Sehr bald fragte man sich, ob die Ursache der Arteriosklerose nicht wenigstens teilweise in der Gefäßwand zu suchen sei. Dabei waren die physikalischen Eigenschaften des Endothels von besonderem Interesse. Stellt doch das Endothel die Schranke zwischen dem flüssigen Medium des Blutes und dem Gewebe der Gefäßwand dar. Nach neueren Anschauungen (LINZBACH) ist das Endothel eine Porenmembran, welches als Permeabilitätsfilter wirkt und nur für Teilchen bis zu einer Größe von der des Hämoglobinmoleküls durchlässig ist. Schon das Albumin kann die Porenmembran nicht mehr passieren, jedoch besitzen körpereigene Fermentsysteme die Fähigkeit, die Filtergröße zu verändern. Die strukturellen Besonderheiten der Permeabilitätsstörungen sind nicht allein vom Endothel abhängig, sondern werden auch wesentlich von den äußeren Schichten der Gefäßwand bestimmt, die als Widerlager für das Endothel wirken, da dieses nur im Kapillarbereich dem hämodynamischen Druck gewachsen ist. Somit verhindert der Gegendruck der äußeren Gefäßwandschichten eine Überdehnung und Zerreißung des Endothels. Sind die äußeren Wandschichten zu schwach, so wird das Endothel vermehrt gespannt, wodurch Permeabilitätsstörungen auftreten können und die Gefahr der Zerreißung besteht. Dasselbe wäre durch eine Zunahme des hämodynamischen Druckes (Hypertonie) möglich. Die damit verbundene Druckerniedrigung in der subendothelialen Zone begünstigt das Einströmen von Flüssigkeit aus dem Blut, aber auch ein Herbeiströmen von Flüssigkeit innerhalb der subendothelialen Wandschichten.

Der subendothelialen Intimazone kommt neben dem Endothel für die Entstehung der Arteriosklerose eine große Bedeutung zu, da sie durch ihren lockeren Aufbau die Voraussetzungen für ein leichtes Aufquellungsvermögen schafft, das bis zur Endothelablösung gehen kann, während die Tunica media wahrscheinlich nur durch Stoffwechselstörungen intimale Prozesse begünstigt.

Einige Autoren vertreten die Ansicht, ein Ernährungsproblem liege darin, daß die Arterien während ihres Wachstums eine Verdickung über das Ausmaß hinaus erfahren, das für eine ausreichende Stoffversorgung durch Diffusion unerlässlich ist. Dies habe beim Überschreiten der kritischen Schichtdicke eine Stoffwechselstörung zur Folge, welche eine Arteriosklerose auslösen kann.
Es ist auffällig, daß sich die atheromatösen Plaques besonders im Bereich der Gefäßabgänge und Verzweigungen manifestieren. Dies soll nach LINZBACH darin begründet liegen, daß es im Bereich abgehender Seitenäste durch Verminderung des Binnendruckes in der Intima besonders leicht zur Ansammlung kolloidaler Substanzen kommt, anderseits macht man eine vermehrte Turbulenz der normalerweise lamellären Blutströmung für eine vermehrte Endothelbeanspruchung an diesen Stellen verantwortlich.

Heute stehen bei der Erörterung der Ätiologie der Arteriosklerose biochemische Einflüsse im Vordergrund. Da Arteriosklerose und wichtige Stoffwechselstörungen der Kohlehydrate häufig zusammen auftreten, glauben einige Autoren an eine mögliche kausalpathologische Bedeutung der Kohlehydrate, insbesondere seitdem der Aufbau der Gefäßwandgrundsubstanz aus Mucopolysacchariden bekannt ist und man deren Vermehrung bei der Arteriosklerose festgestellt hat. Zur Zeit sind jedoch Lipoide und Lipoproteide von besonderem Interesse.

Im Serum kommt es nach Fettmahlzeiten durch Emulgierung von Fett zu einer Trübung, die nach SCHETTLER und JOBST beim Gesunden in wenigen Stunden, beim Gefäßkranken dagegen wesentlich später verschwindet. Nun

gelang es durch Heparin, allerdings nur in vivo, lipämisches Serum aufzuhellen. Man nahm daher an, daß das Heparin im Organismus einen Klärungsfaktor aktiviere. Da den Lipoidstoffen bei der Pathogenese der Arteriosklerose eine große Bedeutung zukommen soll, ist es verständlich, daß bei Störungen der Klärwirkung diese als mögliche Ursache der Arteriosklerose erörtert wurden.
Neben der Auffassung von der Ablagerung der Plasmalipoide in die Gefäßwand, stellte MORETON die Theorie auf, die großen Plasmalipoidkomplexe und ganz besonders die Emulsion der durch die Nahrung zugeführten Neutralfette in Form der Chylomikronen würden an den Rand des Blutstromes gelangen und hier durch Bildung eines Fettfilmes auf dem Endothel den Stoffaustausch zwischen Gefäßwand und Blut behindern. HUEPER dehnte diese Vorstellung auf eine allgemeine Plasmadyskolloidose aus.

1909 gelang es IGNAKOWSKI durch Cholesterinverfütterung eine der Arteriosklerose sehr ähnliche Gefäßwandveränderung beim Kaninchen zu erzeugen. Sodann stellte WINDAUS 1910 fest, daß es sich bei den Lipoidablagerungen in den Herden größtenteils um Cholesterin handelte. In der Folge konnten ANITSCHKOW und CHALATOW 1913, UCHIYAMA 1930, DAUBER und KATZ 1942, sowie FELLER und HUFF 1955 ebenfalls bei Tieren künstlich eine Arteriosklerose erzeugen. So ist es verständlich, daß man die Arteriosklerose in Zusammenhang mit einer Hypercholesterinämie gebracht hat, zumal GOFMANN bei Patienten mit coronaren Durchblutungsstörungen eine Häufung von Lipoproteid-Riesenmolekülen im Blutplasma feststellte. Er glaubte darin einen wesentlichen Faktor für die Entstehung der Arteriosklerose entdeckt zu haben. Auch SCHETTLER fand bei 600 Herzinfarktkranken neben der Abweichung der Lipoproteide eine signifikante Steigerung des Serumcholesterinspiegels. Dabei bestanden jedoch zwischen der Höhe des Cholesteringehaltes im Blut und dem Grad der Gefäßwandveränderungen keine Beziehungen. SARTORI sah bei blutchemischen Analysen von 85 Patienten mit Arteriosklerose des Augenhintergrundes in 90% eine

grobe Verschiebung des fett- und eiweißchemischen Blutbildes im Sinne einer allgemeinen Sklerose und zwar:

Hypercholesterinämie,
vermehrter Gehalt an Neutralfetten,
verminderter Eiweißgehalt,
Vermehrung der neutralen Glykoproteide und eine Verschiebung nach der grobdispersen Phase bei der elektrophoretischen Untersuchung.

Bei der Behandlung der Arteriosklerose versuchte man bisher wenigstens die bei Arteriosklerose nachweisbaren Blutveränderungen annähernd zu normalisieren. Dies scheint möglich

1.) durch Verabreichung von ungesättigten Fettsäuren, die den Cholesteringehalt des Blutes, sowie den Lipoproteidquotienten ($\alpha : \beta$ Lipoproteide) senken und
2.) durch Salze der Phenylbuttersäure, die die endogene Cholesterinsynthese im Organismus blockieren sollten.

Die Erfolge solcher Bemühungen waren nicht sehr befriedigend. Nur während der Applikation der genannten Substanzen war eine Senkung des Blutcholesterins zu erreichen, während das eiweißchemische Blutbild sich kaum veränderte.

Durch die Arbeiten von WEITZEL und BUDDECKE scheint sich eine weitere Möglichkeit der Arteriosklerosetherapie abzuzeichnen.
Die pathologische Fettansammlung in der Gefäßwand, deren Ursache wir noch nicht sicher kennen, ist das kennzeichnende Merkmal atheromatöser Gefäßwandveränderungen. Vermutet man nun die primäre Ursache der Atherombildung in einer Störung des Eigenstoffwechsels der Gefäßwand, so wäre es denkbar, daß die atheromatösen Fettablagerungen durch ein Defizit an bestimmten Wirkstoffen bedingt sind. Durch das dauernde Fettangebot aus dem Blut, welches einen laufenden Fettumaatz in der Gefäßwand nach sich zieht, wäre eine Erschöpfung der Wirkstoffreserven möglich.
Eine solche Wirkstoffmangel-Hypothese wurde von WEITZEL und Mitarbeiter aufgestellt,

Bei ihren Grenzflächenmessungen an Phytylverbindungen und an den Vitaminen A und E, die in struktureller Beziehung zum Phytol stehen, ergab sich eine hohe Oberflächenaktivität dieser Substanzen. Die fettlöslichen Vitamine besitzen ein gemeinsames Bauprinzip.
Einer kleinen hydrophilen Gruppe steht ein großer hydrophober und lipophiler Rest gegenüber. Die Hydroxylgruppe der Vitamine A und E bildet den wasserfreundlichen Molekülbezirk, während der lipophile Rest enge strukturelle Beziehungen zum Phytol hat.
Somit weisen die Vitamine eine für grenzflächenaktive Verbindungen charakteristische Konstitution auf. Da sich die Vitamine A und E in ihren Grenzflächeneigenschaften sehr ähnlich verhalten, werden auch im Organismus beide Wirkstoffe nach den gleichen Grenzflächen streben, so daß Vitamin E da zu finden ist, wo auch Vitamin A bevorzugt vorkommt. WEITZEL konnte nämlich zeigen, daß sich beide Vitamine in Mischfilmen nicht stören, vermutlich aber unterstützen. Sicherlich ist Vitamin E ein biologisches Antioxydans, welches das Vitamin A vor autooxydativen Prozessen und damit vor dem Verlust seiner Wirksamkeit zu schützen vermag. Zahlreiche Untersuchungen zeigten, daß Vitamin E die Bestände des Vitamin A im Organismus schont. Dies hat jedoch zur Voraussetzung, daß sich beide Wirkstoffe in genügend räumlicher Nähe befinden.
Auf hydratisierten Grenzflächen bilden die Vitamine A und E stabile monomolekulare Filme. Da die Intima der Gefäße eine hydratisierte Grenzfläche an der Phasengrenze fest/flüssig darstellt, welcher laufend fettlösliche, an Serumproteide gebundene Vitamine angeboten werden, so ist es denkbar, daß diese Wirkstoffe einen monomolekularen Film an der Intima bilden und so am Stoffwechsel der Gefäßwand teilnehmen.
In zahlreichen Untersuchungen ist man der Frage nachgegangen, ob die Vitamine A und E den Gefäßstoffwechsel im Sinne eines antiarteriosklerotischen Effektes beeinflussen können und dabei zum Teil zu sehr unter-

schiedlichen Ergebnissen gekommen.
Vitamin A Mangel ist im Hinblick auf seine Auswirkungen auf den Cholesterinstoffwechsel schon des öfteren untersucht worden.
Hierbei fanden die Autoren teils niedrige Werte im Serum und in den Organen (CALLAZO,TORREZ,RODRIGUREZ), teils unveränderte (SURE,KIK) und teilweise sogar erhöhte Werte (SMITH,RALLI u.WATERHOUSE). OKEY sah, daß Vitamin A-Mangel bei Ratten ohne großen Einfluß auf die Speicherung in der Leber ist, aber die allgemeine Fettspeicherung stark beeinflußt. Da die Versuche keineswegs einheitlich und an verschiedenen Tierarten durchgeführt wurden, ist ein Vergleich sehr schwer, zumal Vitamin A bei den einzelnen Tierarten sehr verschieden auf den Fett- und Cholesterinstoffwechsel zu wirken scheint (WENDT). Hierin unterscheiden sich Hunde und Katzen von Ratten und Mäusen.

Die zweite Möglichkeit, eine Vitaminwirkung studieren zu können, besteht in der Verabfolgung hoher Dosen des betreffenden Vitamins, d.h.in der Schaffung einer Hypervitaminose. Überreichliche Zufuhr von Vitamin A kann bei Ratten zu schweren Organschäden führen, wie sie DRIGALSKI und LAUBMANN sahen. Es kam bei den Tieren zu Milzatrophie und Verfettung des Leberparenchyms.
CALLAZO und Mitarbeiter fanden bei Verabreichung hoher Vitamin A Dosen in Leber, Milz, Niere und Lunge, ja sogar im Gehirn vermehrt Cholesterin, während FASOLD keine Speicherung von Cholesterin bei derselben Tierart nach hohen Vitamin A Gaben feststellen konnte.
JUSATZ beobachtete eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum bei Kaninchen, die 13 Tage lang hohe Vitamin A Gaben erhalten hatten. Dasselbe fanden PINCHERLE und ANTONINI. Dagegen sahen CHALIER und Mitarbeiter eine wesentliche Senkung des Blutcholesterins nach Verabreichung hoher Vitamin A Dosen, niedrige Gaben bewirkten allerdings auch eine Erhöhung.
Die Befunde von SAMPSON und POTTER über die Beziehungen

von Vitamin A und Lebercholesterin bei Albinoratten zeigten, daß hoher Gehalt der Leber an Vitamin A mit niedrigem Cholesteringehalt parallel geht und umgekehrt. Das Gleiche beschrieben MORTON und Mitarbeiter. Eine durch Cholesterinverfütterung hervorgerufene Cholesterinfettleber war mit einer Abnahme der Vitamin A Bestände in der Leber verbunden.

Untersuchungen der Cholesterinämie bei Ratten durch MONIER und Mitarbeiter zeigten keine wesentliche Wirkung hoher Vitamin A Gaben. Bei Verabreichung von 12c oooI.E.Vit.A an Kaninchen sah CLERC keinen Einfluß auf die Arteriosklerose.

OPPENHEIM und BRUGER konnten beim Kaninchen nur eine geringfügige Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch Vit.A feststellen, während LEWERENZ bei Versuchen an Ratten eine nicht regelmäßige Erhöhung des Serumcholesterins sah. Dagegen fand BÄCHTHOLD, daß Vit. A eine durch Vit.D künstlich erzeugte Arteriosklerose aufzuheben vermag.

BROCALI und CAMERA erzielten bei Kaninchen, die mit hohen Vitamin A Dosen behandelt wurden, eine konstante und systematische Arteriosklerose des kleinen Circulus. Auf den außergewöhnlichen Charakter dieses Ergebnisses wurde von ihnen hingewiesen.

Von vielen Autoren wird ein Ansteigen des freien und veresterten Cholesterins bei Vit.A Hypervitaminose beschrieben. Nach den Befunden von WENDT und VAN BRUGGEN fällt jedoch der Cholesterinspiegel im Laufe der Zeit wieder ab. Diese Hypercholesterinämie durch Vit. A läßt sich bei Hunden nicht erzeugen. Sie ist auch beim Menschen nicht immer vorhanden und tritt verschieden stark in Erscheinung. Die uneinheitlichen Ergebnisse der verschiedensten Autoren veranlaßten SCHETTLER, nochmals Versuche mit Vit.A an Mäusen durchzuführen. Die Tiere erhielten über 6o Tage 5 ooo I.E. Vit.A tgl. Nach 6o Tagen war der Gehalt an Cholesterin der Gesamttiere nicht erhöht. Vit.A bewirkt danach, wenn man keine

gesteigerte Ausscheidung von Cholesterin annimmt, keine vermehrte Cholesterinsynthese (SCHETTLER).
Da die Hypercholesterinämie bei Vit.A Hypervitaminose nur vorrübergehend auftritt und auch hier Unterschiede zwischen den einzelnen Tierarten bestehen, kann man annehmen, daß die Hypercholesterinämie, sowie die Cholesterinanreicherungen in den verschiedenen Organen, wie sie von CALLAZO gesehen wurden, durch eine Cholesterinverschiebung aus den physiologischen Depots zustande kommt.

WEITZEL verabreichte 1953 an alte Hennen, die eine spontane Arteriosklerose entwickeln, 1o mg Vit.A-palmitat pro Tag und Tier per os. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab sich eine makroskop. sichtbare Besserung der Aortenveränderungen.
1954 führte WEITZEL weitere Versuche in dieser Richtung durch. Die Tiere erhielten diesmal 7 mg Vit.A-palmitat tgl. Die Versuchsergebnisse stimmten mit den früheren überein. Wie die fettchemische Aufbereitung der Aorten zeigte, betraf die antiarteriosklerotische Wirkung des Vit.A bevorzugt das Neutralfett, kaum dagegen das Cholesterin. In der Leber war das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin verschoben. Während bei der Kontrollgruppe das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin 5:1 war, betrug es bei der Vit.A Gruppe 1:1, jedoch war das Gesamtcholesterin im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht vermehrt. Im Serumcholesterin- und Serumphosphatidspiegel ergaben sich keine wesentlichen Abweichungen von den Werten der Kontrollgruppe.

Auch beim Menschen wurden Untersuchungen mit Vit.A durchgeführt.
CASANOVA beobachtete bei tgl. Verabreichung von 8o ooo I.E. Vit.A eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum. Dasselbe stellte SCHELLING bei einer Dosierung von 1,4 - 6 Mill.I.E.Vit.A im Laufe von 1o Tagen fest. Er nahm eine Cholesterinsynthese im Organismus an. GRANT kam zu gleichen Ergebnissen.

VAN BRUGGEN und STRAUMFJORD gaben 36 Patienten während 36 Monaten tgl. 1oo ooo I.E.Vit.A.
Die Cholesterin- und Phosphorlipoidkonzentrationen des Serums stiegen zunächst an, waren aber nach 6 Monaten wieder normal.
Damit bestätigten die Untersuchungen am Menschen, daß die initiale Hypercholesterinämie nach Vit.A Gaben, wie bereits aus dem Tierexperiment bekannt, nur Ausdruck einer Verschiebung von Cholesterin aus den physiologischen Depots ist.

HEINRICH und MATTILL nahmen an, daß auch Vit.E den Cholesterinstoffwechsel beeinflussen kann. Bei Vit.E frei ernährten Ratten fanden sie im Vergleich zu den Kontrolltieren in Gehirn und Muskulatur vermehrt Cholesterin.
1944 untersuchte dann DAM den Einfluß hoher α-Tocopherolgaben auf die atheromatösen Gefäßwandveränderungen beim Kaninchen und Küken. Er konnte keinen Unterschied beim Vergleich mit der Kontrollgruppe feststellen.
Dagegen sah BRUGER bei Verabreichung von 3 mal wöchentl. 1oo mg Vit.E an cholesteringefütterte arteriosklerotische Kaninchen einen erhöhten Cholesteringehalt in Aorta, Blut und Leber.
BAGUENA und Mitarb. stellten bei mit Cholesterin gefütterten Kaninchen unter Vit.E Einfluß einen Anstieg des Blutcholesterins, jedoch eine Verminderung der Cholesterineinlagerungen in den Gefäßwänden fest. Bei den Versuchen von MOSES zeigte sich kein günstiger Einfluß auf die Aorta, auch hier lagen die Cholesterinwerte im Blut höher.
Desgleich konnten STAMMLER, PICK und KATZ keinen antiarteriosklerotischen Effekt von Vit.E nachweisen.
WEITZEL verfütterte Vit.E an alte arteriosklerotische Hennen. Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen geteilt. Gruppe I erhielt 35 mg α-Tocopherol, Gruppe II 5o mg α-Tocopherol tgl.
Bei Gruppe I zeigten die Aorten im Vergleich zu den Kontrolltieren keine wesentlichen Unterschiede, während

in Gruppe II eine geringe Verminderung der sichtbaren Plaques und eine Senkung des Gesamtfettes in der Aorta festgestellt werden konnte. Der Cholesterin- und Fettgehalt der Leber war nicht vermindert, dagegen wurde offensichtlich durch Vit.E eine Erhöhung des Blutcholesterins und des Serumphosphatidspiegels bewirkt.

Bei Untersuchungen am Menschen konnten DOLES und POMERANZE keine signifikante Senkung des Blutcholesterins nach Vit.E Gaben feststellen. GALEONE und BOERO berichten über 26 ältere Patienten, die sie mit 2oo - 3oo mg Vit.E pro Tag über 15-90 Tage behandelten. Die Blutlipoide normalisierten sich bei 16 von 26 Patienten.
RATSCHOW und DEMBOWSKI empfehlen aufgrund 5 jähriger Erfahrungen zur Therapie von Angiopathien 2oo mg Vit.E tgl.

Somit konnte für Vit.E kein direkter antiarteriosklerotischer Effekt nachgewiesen werden. Nur bei sehr hoher Dosierung ist vielleicht eine geringe Einflußnahme auf eine bestehende Arteriosklerose möglich.

Da sich Vit.A und E in ihren Grenzflächeneigenschaften weitgehend ähnlich sind, und Vit.E als physiologisches Antioxydans das sauerstoffempfindliche Vit.A stabilisiert, wurden auch Versuche mit einer kombinierten Zufuhr der Vit.A und E durchgeführt.
Im Jahre 1954 verabfolgten WEITZEL und BUDDECKE tgl. 7 mg Vit.A-palmitat und 35 mg α-Tocopherolacetat an alte Hennen.
1955 wurden an eine weitere Gruppe 10 mg Vit.A-palmitat und 50 mg Tocopherolacetat tgl. verfüttert.
Beide Gruppen brachten das gleiche Ergebnis:
Der sichtbare atheromatöse Befall der Aorten wurde deutlich vermindert und gleichzeitig konnte eine erhebliche Senkung des Gesamtfettgehaltes der Aorten nachgewiesen werden, wobei diesmal auch der Cholesteringehalt der Aorten beträchtlich herabgesetzt war. Bereits bei der makroskopischen Betrachtung der Aorten sah man kaum noch atheromatöse

Herde. Deutlich zeigte sich dies in der Versuchsreihe im Jahre 1955, welche ein Verhältnis von rund 5 Teilen freien Cholesterins zu 4 Teilen Estercholesterin in der Leber aufwies. Zwar war der Wert des freien Cholesterins dem der Kontrolltiere gleich, das Estercholesterin war jedoch erhöht. Eine solche Erhöhung des Gesamtcholesterins ist in geringem Ausmaß auch bei der mit Vitamin A und E behandelten Gruppe des Jahres 1954 zu verzeichnen.
Die Phosphatide zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Abweichungen.
Die kombinierte Verabfolgung der Vitamine A und E scheint auf den Cholesterinspiegel im Serum kaum einen Einfluß zu haben, da die Ergebnisse der entsprechend behandelten Gruppen in beiden Jahren nur geringfügige Abweichungen von den der unbehandelten Kontrollgruppe aufwiesen. Bei der Untersuchung eines möglichen antiarteriosklerotischen Effektes war die fettchemische Aufbereitung der Aorten von besonderem Interesse. Dabei zeigten die an alten Hennen gewonnenen Befunde, daß der Grad des atheromatösen Befalls dem Cholesteringehalt der Aorta parallel ging. Die starke Zunahme des Cholesterins bei der Entwicklung der Arteriosklerose wie auch die hohen Cholesterinwerte im Aortenfett entsprechen den bei der Fettanalyse menschlicher Aorten erhobenen Befunden. Danach sollen bei der Entstehung der Atherome zunächst alle Lipidfraktionen der menschlichen Aorta ansteigen. Bei der Bildung fibröser Plaques tritt dann die relative Vermehrung des Cholesterins besonders hervor. Bezüglich des Cholesterinverhaltens besteht zwischen der Arteriosklerose alter Hennen und der klassischen Vorstellung der Cholesteringtheorie, wie sie von ASCHOFF und WINDAUS durch den Nachweis von hohen Cholesterinmengen in atherom.menschl. Aorten begründet wurde, volle Übereinstimmung.

Vitamin A vermag regelmässig die Verfettung der Gefäßwand herabzusetzen, wobei das Aortencholesterin nicht angegriffen wird, während Vitamin E höchstens in massiven Dosen eine geringfügige Wirksamkeit entfalten kann.
Die Vitamin A und E Kombination vermag jedoch den atheromatösen Befall der Aorta weitgehend zu reduzieren, wobei Neutralfett, Phosphatide und Cholesterin größtenteils aus den Aortenwänden entfernt werden. Somit scheint die eigentlich wirksame Substanz das Vitamin A zu sein, dessen Wirksamkeit jedoch durch Vit.E erhöht wird.
Als Erklärung hierfür nimmt man, wie bereits erwähnt, eine antioxyd. Schutzwirkung des Vit.E gegenüber Vit.A an.
Abbau und Abtransport sind die Voraussetzungen für einen antiarteriosklerotischen Effekt. Die gemachten Beobachtungen einer Verschiebung des Lebercholesterins zugunsten der Cholesterinester bei mit Vit.A und E behandelten Tieren weisen auf Vorgänge im Cholesterinstoffwechsel hin.
Die Veränderungen in den Aortenlipiden lassen sich als eine allgemeine Mobilisierung im Lipoidstoffwechsel deuten, worauf von JUSATZ, SCHELLING und WENDT hingewiesen wurde. Die Autoren sahen eine mehr oder weniger ausgeprägte Steigerung der Serumlipide nach hohen Vit.A Gaben, die mit SCHETTLER, als durch eine Verschiebung von Cholesterin zwischen den physiologischen Depots bedingte Hypercholesterinämie zu erklären ist.
DAM und Mitarb. zeigten, daß die Fettplaques einen mit dem Ausmaß der Arteriosklerose zunehmenden Peroxydgehalt aufweisen. Solche Peroxyde lassen auf einen Mangel an antioxydativen Stoffen schließen. Es ist denkbar, daß Vit.A von diesen Plaques inaktiviert wird.
Bei der Verabreichung einer Vit.A und E Kombination besteht gegenüber der alleinigen Verabreichung von Vit.A der Vorteil, daß Vit.E die Peroxyde entfernt und somit die Vit.A Wirkung unterstützt. Aus all den Versuchen ließ sich jedoch kein Schluß auf einen

grundsätzlichen Zusammenhang zwischen der quantitativen Zusammensetzung der Serumlipide und den Verhältnissen in der Gefäßwand ziehen. Es soll lediglich die von GOFMANN und Mitarb. als atherogen angesehene Gruppe von Serumlipoproteiden bestimmter Teilchengröße während der antiarteriosklerotischen Wirkungsdauer der Vit.A und E abnehmen.
Man kann abschließend feststellen, daß die Vitamine A und E bei kombinierter Verabreichung durch einen uns noch nicht genau bekannten Vorgang den Stoffwechsel in der Aortenwand so aktivieren, daß ein Rückgang atheromatöser Gefäßwandveränderungen möglich ist.

Beim Menschen sind heute auch schon einige Ergebnisse einer kombinierten Vitamin A und E Therapie bekannt. So verabreichten SAUTTER und SARTORI zur Behandlung der arteriosklerotisch bedingten senilen Macula-Degeneration an 100 Patienten tgl. 90 000 I.E. Vit.A und 210 mg Vit.E über einen längeren Zeitraum. Das Sehvermögen von 66 Pat. besserte sich unter dieser Therapie deutlich, während es bei 28 weiteren unverändert blieb. Bei 6 Pat. nahm die Sehschärfe trotz der Behandlung weiter ab. Die günstigen Erfolge der Vit.A und E Therapie wurden von KÜCHLE und CIMBAL bestätigt. Die Behandlung muß jedoch mindestens 1/4-1/2 Jahr durchgeführt werden. VANNAS und ORMA behandelten 20 Pat. mit arterioskl. Retinopathie mit 120 000 I.E.Vit.A und 280 mg Vit.E tgl. Bei 5 Pat. trat während 2-4 Monaten eine Besserung des Sehvermögens ein.
VOIGT und GADERMANN behandelten arterioskl. Pat. mit seniler Maculadegeneration mit Vit.A und E und untersuchten dabei u.a. den Einfluß der Vitamine auf die blutchemischen Veränderungen der Arteriosklerose. Während der Behandlung kam es zu einer Senkung der Gesamtlipide im Blut, jedoch nicht bis auf normale Werte. Die Phosphorlipoide zeigten nur eine geringfügige fallende Tendenz, während die Cholesterinester unverändert blieben.

Die neutralen Glucoproteide fielen linear ab, die sauren stiegen an und blieben dann auf ihrem erreichten Niveau. Signifikant war die Erhöhung der Cholesterinester gegenüber dem freien Cholesterin. Bei fast allen Pat. trat unter der Therapie Besserung ein. Die zentrale Sehschärfe nahm zu und vorhandene Zentralskotome wurden kleiner.

So wird die gleichzeitige Verabreichung der Vitamine A und E von verschiedenen Autoren als die bisher wirksamste antiarteriosklerotische Behandlung angesehen.

C. Methodik der eigenen Untersuchungen

I. Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an 16 Kaninchen beiderlei Geschlechts durchgeführt, die durchschnittlich fünf Monate alt waren und ein Durchschnittsgewicht von 2430 g hatten.
Für die Versuchsdurchführung teilten wir die Tiere in zwei Gruppen, zu je acht Tieren, ein. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Tieren war in beiden Gruppen gleich.

Tabelle 1: Tiermaterial

Wurf	Gruppe I (Tier Nr.)	Gruppe II	Farbe des Felles
1	68	76	schwarz-weiß
2	69	77	braun
3	70	78	grau
4	71	79	schwarz-weiß
5	72	80	braun
6	73	81	schwarz
7	74	82	schwarz-weiß
	75	83	

Tabelle 1 zeigt die Tierzusammenstellung. Die jeweils gegenüberstehenden Tiere entstammen dem gleichen Wurf.

II. Versuchsdurchführung

a) Fütterung

Neben der Normalkost (Brot, Rüben, Hafer, Grünzeug) erhielten beide Gruppen tgl. 1 g Cholesterin in 2 ccm Olivenöl per Schlundsonde appliziert. Das Cholesterin-

olivenölgemisch wurde jeden Samstag für die kommende Woche nach folgendem Rezept zubereitet:

Wir mischten Cholesterin und Olivenöl im Verhältnis 1 g : 2 ccm, erhitzten auf 60-70 Grad und ließen dann den Brei im Wasserbad abkühlen. Anschließend wurde der Cholesterinbrei mit einem Mörser zu einer annähernd homogenen Masse verrieben und in einem geschlossenen Glas aufbewahrt.

Die Gruppe I erhielt außerdem 20 000 I.E. Vitamin A und 20 mg Vitamin E pro Tag und Tier.
Um eine optimale Resorption zu gewährleisten, stellte die Firma HOFFMANN-LA ROCHE eine kolloidale, wässrige Lösung für uns her, in der die Vitamine enthalten waren. Die jeweilige Tagesdosis war in 0,5 ccm der Tropflösung enthalten. Die Applikation erfolgte mit 10 ccm Milch pro Tier, eine Stunde vor Cholesterinfütterung, mittels Nelatonkatheter Nr. 18. Bei der Verwendung dieser Zubereitung sollte die Gewähr gegeben sein, daß die darin enthaltenen Vitaminmengen weitgehend resorbiert werden.
Die Fütterungszeit betrug zwölf Wochen, jedoch wurden die Tiere erst sieben Wochen nach Fütterungsende getötet.
An Sonntagen wurde nicht gefüttert.
Die Untersuchungen machte ich gemeinsam mit Ch.ROSENBRUCH, der den Einfluß entsprechender Vitamingaben auf die Folgen einer vorausgegangenen Cholesterinmast untersuchte.
Die Tiere der Gruppe II dienten beiden Versuchsanordnungen als Kontrollen.

Tabelle 2: Verabfolgte Substanzen und Fütterungsdauer

Tier Nr.	Gruppe	Anzahl der Fütterungs-tage	Fütterungsmenge insgesamt: Cholesterin in g	Olivenöl in ccm	Vit.A I.E.	Vit.E mg
68	I	72	72	144	1440000	1440
69		29	29	58	580000	580
70		72	72	144	1440000	1440
71		72	72	144	1440000	1440
72		72	72	144	1440000	1440
73		72	72	144	1440000	1440
74		72	72	144	1440000	1440
75		6	6	12	120000	120
76	II	72	72	144		
77		72	72	144		
78		28	28	56		
79		72	72	144		
80		72	72	144		
81		72	72	144		
82		72	72	144		
83		65	65	130		

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Dauer der Fütterung und die während dieser Zeit an einzelne Tiere verfütterten Substanzen.
Die Tiere Nr. 69, 75, 78 und 83 sind vorzeitig gestorben.

b) Das Gewicht der Tiere wurde alle 14 Tage kontrolliert.-

c) Ferner fanden fortlaufende blutchemische Untersuchungen statt. Zu diesem Zweck entnahmen wir jedem Tier vor Fütterungsbeginn und während der Cholesterinmast alle 3 Wochen, frühestens 18 Stunden nach der letzten Fütterung, 10 ccm Blut aus der Ohrvene.
Danach erfolgte

1.) die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum nach Schönheimer und Sperry.

2.) Bestimmung der Phosphorlipoide im Serum nach Schmidt, Benotti, Hershmann und Tannhauser,

3.) sowie die Bestimmung der α- und β-Lipoproteide mit Hilfe der Elektrophorese.

Die genannten Untersuchungen wurden zweimal vor Fütterungsbeginn (Normalwerte), dreimal während der Cholesterinmast und dreimal nach Beendigung der Fütterung durchgeführt.

d) Um das Auftreten bzw. die Ausbildung eines Arcus lipoides beobachten zu können, wurde die Cornea wöchentlich einmal makroskopisch untersucht.

e) Bei Fütterungsende wurde der Augenhintergrund aller Tiere mit Hilfe des elektrischen Augenspiegels untersucht, um eventuelle Lipoideinlagerungen in der Netzhaut erfassen zu können.

f) Sieben Wochen nach Fütterungsende töteten wir die Tiere durch Dekapitation; danach wurden Thorax und Abdomen durch Medianschnitt eröffnet und folgende Organe herausgenommen:

1. Die Aorten wurden vom Herzen bis zur Teilung in die Aa.iliacae freipräpariert und entnommen. Es erfolgte die makroskopische Untersuchung auf atheromatöse Plaques. Die Befunde wurden unter Gradeinteilung (I-IV) registriert und die Plaques auf Cellophanpapier abgepaust, um sie mittels Fotoprojektor auf Papier aufzeichnen und dann gravimetrisch bestimmen zu können. Außerdem erfolgte die quantitative Bestimmung des Aortencholesterins.
2. Die Nebennieren wurden sauber herauspräpariert und mittels elektrischer Wage bis auf mg genau gewogen.
3. Von Leber und Herzmuskel (mit Coronargefäß) wurde je ein Stück entnommen und der Cholesteringehalt quantitativ bestimmt.
4. Nach Präparation der Augen wurden ferner Cornea, Sklera, Uvea und Linse quantitativ auf ihren Cholesteringehalt untersucht.

Die nachfolgenden Protokollauszüge sollen die Versuchsdurchführung veranschaulichen.

Gruppe I (Vitamingruppe)

Tier Nr. 71

27.2.59	Wägung der Tiere
2.3.	1.Blutentnahme aus der Ohrvene (Normwert),
3.3.	vor Versuchsbeginn vordere Augenabschnitte unauffällig.
5.3.	2.Blutentnahme (2.Normwert)
9.3.	Versuchsbeginn Das Tier erhält tgl. 1 g Cholesterin, 2 ccm Olivenöl und 20 000 I.E.Vit.A, sowie 20 mg Vit.E
10.3.	Gewichtskontrolle
24.3.	Arcus beiderseits Grad 0
31.3.	Blutentnahme, Gewichtskontrolle, bds.Arcus Grad 0
7.4.	Arcus bds. Grad 0
15.4.	Arcus bds. Grad 0
22.4.	Arcus bds. Grad 0
23.4.	Blutentnahme, Gewichtskontrolle
28.4.	Arcus bds. Grad 0
5.5.	Arcus bds. Grad 0
8.5.	Gewichtskontrolle
11.5.	Blutentnahme
12.5.	Arcus bds. Grad 0
19.5.	Arcus bds. Grad 0
20.5.	Gewichtskontrolle
26.5.	Arcus bds. Grad 0
30.5.	Ende der Cholesterinmast und Vitaminfütterung
31.5.	Gewichtskontrolle
1.6.	Blutentnahme
2.6.	Die Fundi zeigen keine Cholesterineinlagerungen, Arcus bds. Grad 0
15.6.	Gewichtskontrolle
16.6.	Arcus bds. Grad 0

22.6.	Blutentnahme
30.6.	Arcus bds. Grad 0
1.7.	Gewichtskontrolle
13.7.	Blutentnahme
14.7.	Gewichtskontrolle, Arcus bds. Grad 0
27.7.	Arcus bds. Grad 0, Tötung des Tieres

Gruppe II

Tier Nr. 80

27.2.59	Wägung des Tieres
2.3.	1. Blutentnahme aus der Ohrvene (Normwert)
3.3.	Bei Versuchsbeginn waren die vorderen Augenabschnitte unauffällig.
5.3.	2. Blutentnahme (2. Normwert)
9.3.	Versuchsbeginn Das Tier erhält pro Tag 1 g Cholesterin und 2 ccm Olivenöl.
10.3.	Gewichtskontrolle
24.3.	Arcus bds. Grad 0
31.3.	Arcus bds. Grad 0
1.4.	Gewichtskontrolle
2.4.	Blutentnahme
7.4.	bds. beginnender schmaler Arcus oben, Grad 1
15.4.	Arcus bds. Grad 2
22.4.	Arcus bds. Grad 2
24.4.	Gewichtskontrolle
27.4.	Blutentnahme
28.4.	Arcus bds. Grad 2
5.5.	Arcus bds. Grad 2
8.5.	Gewichtskontrolle
12.5.	Arcus bds. Grad 2
14.5.	Blutentnahme

19.5.	Arcus bds. Grad 2
20.5.	Gewichtskontrolle
26.5.	Arcus bds. Grad 2
30.5.	Fütterungsende
31.5.	Gewichtskontrolle
2.6.	Arcus bds. Grad 2
	Die Fundi zeigen keine Cholesterin-einlagerungen.
4.6.	Blutentnahme
15.6.	Gewichtskontrolle
16.6.	Arcus bds. Grad 2
25.6.	Blutentnahme
30.6.	Arcus bds. Grad 2
14.7.	Arcus bds. Grad 2
16.7.	Blutentnahme,
	Gewichtskontrolle
1.8.	Der Augenhintergrund zeigt keine Cholesterineinlagerungen.
	Arcus bds. Grad 2
6.8.	Tötung des Tieres

D. Untersuchungsergebnisse

a) Gewichtsverlauf

Aus Tabelle 3 und Abbildung 1 sind die Gewichtsveränderungen der Tiere während der Versuchszeit zu entnehmen.

Nr.d. Tiere	Gew.zu Beginn d. Fütterung	Gew. 3 Wochen n.Fütterungs-beginn	Gew.am Ende d.Fütterung	Gew. vor Tötung	
68	2550	2550	2700	2950	
69	2700	2400	+	+	
70	2550	2470	2550	2850	
71	2850	2740	2870	3270	Gr.I
72	2200	2200	2500	2650	
73	2450	2450	2470	2600	
74	2900	2310	2650	3020	
75	2800	+	+	+	
76	2650	2560	2320	2620	
77	3200	3140	2620	+	
78	2350	2010	+	+	
79	2950	3100	3200	3550	Gr.II
80	2500	2620	3100	3570	
81	2500	2240	2300	2100	
82	2450	2660	2850	3250	
83	2350	2590	+	+	

Die mit + bezeichneten Tiere sind vorzeitig gestorben.

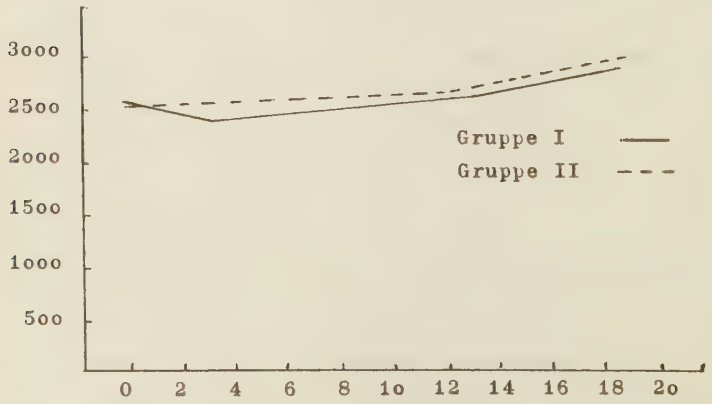

Abbildung 1: Ordinate: Gewicht der Tiere in g;
Abszisse: Zeitraum nach Versuchsbeginn in Wochen.

Danach nahm zu Beginn der Fütterung das Gewicht bei einigen Tieren, die gleichzeitig Vitamin A und E erhielten (Gruppe I), bis zur dritten Woche etwas ab, um später in ähnlicher Weise wie bei den nur mit Cholesterin gefütterten Tieren wieder anzusteigen. Beim Vergleich der Gewichte beider Gruppen fällt auf, daß das Gewicht der Tiere aus Gruppe II stets etwas höher liegt.

b) Verhalten der Cholesterinwerte des Serums

In beiden Gruppen stieg der Cholesteringehalt des Blutserums zu Beginn der Fütterung steil an. In der zehnten Woche lagen die Werte bei den gleichzeitig mit Vitamin A und E gefütterten Tieren im Vergleich zur Gruppe II niedriger, stiegen jedoch nach Beendigung der Cholesterinmast zunächst wieder an, um dann erneut abzufallen. (s.Tab.4 und Abb.2)

Tabelle 4:

Tier Nr.	Vor der Fütterung	Während d.Fütterung 4.Wo.	7.Wo.	10.Wo.	Nach Fütterungsende 13.Wo.	16.Wo.	19.Wo.	Gruppe
68	26	448	416	177	415	155	152	
69	34	18o	+	+	+	+	+	
70	5o	822	8o8	628	619	257	119	
71	42	239	31o	154	215	7o	1o1	
72	48	628	4o7	585	453	385	345	I
73	32	23o	27o	119	571	83	136	
74	28	733	872		1142	399	257	
75	26	+	+	+	+	+	+	
Mittelwert	36	469	514	333	569	225	185	
Tier Nr.								
76	41	62	337	953	5o5	516	288	
77	42	42o	622	616	478	+	+	
78	26	98o	+	+	+	+	+	
79	47		6o7	665	491	368	146	
80	44	22o	494	332	245	72	9o	II
81	36		197	243	184	89	57	
82	39	747	9o8	995	438	362	22o	
83	26	4o9	335	836	+	+	+	
Mittelwert	38	473	5oo	663	39o	281	22o	

Tabelle 4 gibt die Serumcholesterinwerte in mg% vor, während

und nach der Fütterung wieder. Die mit + bezeichneten Tiere sind vorzeitig gestorben.

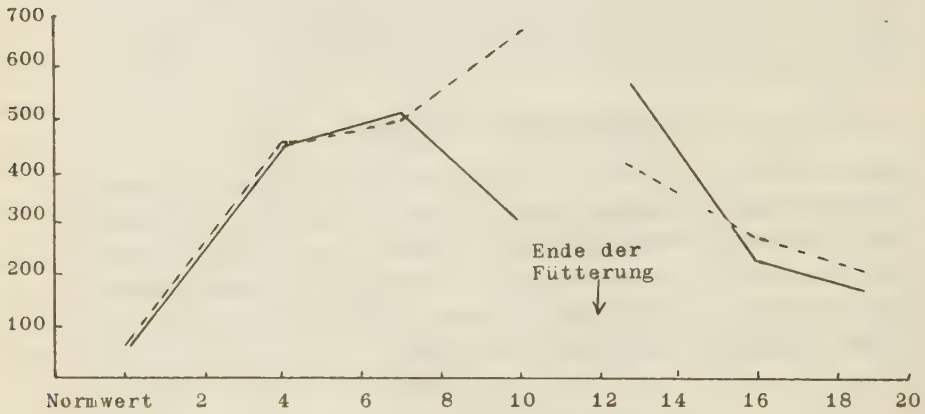

Abb. 2: Ordinate: Serumcholesterinwerte in mg%;
Abszisse: Zeit der Versuchsdauer in Wochen.

Gruppe I ——
Gruppe II - - -

Abbildung 2 stellt die Cholesterinwerte im Blutserum der Gruppen I und II während der Versuchsdauer gegenüber. Die jeweiligen Mittelwerte sind datumsgleich.

Verhalten der Phosphorlipoide:

Zu Beginn der Fütterung nahm der Phosphorlipoidgehalt im Serum stark zu. Bei den mit Vitamin A und E behandelten Tieren waren die Werte im Vergleich zu den nur mit Cholesterin gefütterten Kontrolltieren in der zehnten Woche niedriger. Nach Fütterungsende fanden sich in beiden Gruppen wieder erhöhte Phosphorlipoidwerte, die jedoch von der 13. Woche an bis zur Tötung der Tiere abnahmen.

Tabelle 5 gibt die Phosphorlipoidwerte im Serum in mg% während der Versuchsdauer wieder.

Tabelle 5:

Tier Nr.	Zeit in Wochen nach Futterungsbeginn Vor Beginn	4.Wo.	7.Wo.	10.Wo.	13.Wo.	16.Wo.	19.Wo.	
68	37	202	305	157	214	155	83	
69	46	71	+	+	+	+	+	
70	56	207	385	332	280	202	119	
71	47	103	102	176	204	43	63	
72	46	173	155	279	329	149	170	Gr.I
73	41	69	114	146	172	66	89	
74	36	318	256		452	254	202	
75	26	+	+	+	+	+	+	
Mittelwert	42	163	220	218	275	145	121	
Tier Nr.								
76	31	65	156	436	457	306	211	
77	46	190	137	327	419	+	+	
78	35	331	+	+	+	+	+	
79	68		285	456	613	205	205	Gr.II
80	44	174	178	256	338	51	107	
81	27		80	183	242	42	54	
82	46	189	387	528	394	235	138	
83	46	138	208	437	+	+	+	
Mittelwert	43	181	206	375	411	168	143	

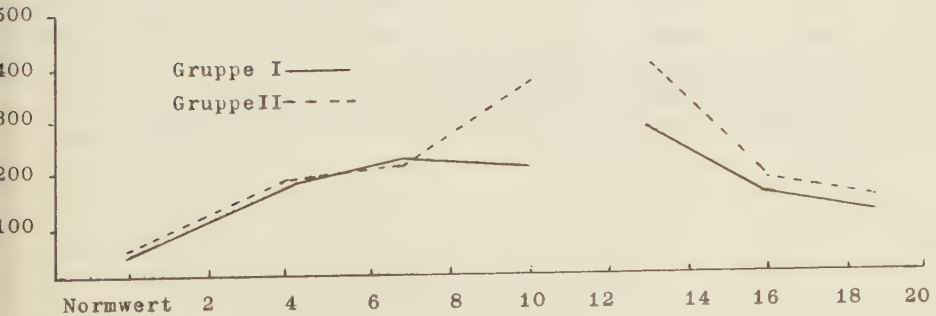

Abbildung 3: stellt die Phosphorlipoidwerte der Gruppe I und II datumsgleich gegenüber.
Ordinate: Phosphorlipoidspiegel im Serum in mg%;
Abszisse: Zeit der Versuchsdauer in Wochen.

Nachfolgende Tabelle 6 und Abbildung 4 geben das Verhältnis von Cholesterin und Phosphorlipoiden (den sog. Ch/Ph-Quotienten) im Blutserum vor und während der Versuchsdauer wieder.

Tabelle 6:

Tier Nr.	Zeit in Wochen nach Fütterungsbeginn Vor Beginn	4.Wo.	7.Wo.	10.Wo.	13.Wo.	16.Wo.	19.Wo.	
68	o,7o	2,21	1,36	1,12	1,94	1,oo	1,83	
69	o,74	2,53	+	+	+	+	+	
70	o,89	3,97	2,o9	1,89	2,21	1,27	1,oo	
71	o,89	2,32	3,o3	o,87	1,o5	1,62	1,6o	
72	1,o4	3,63	2,62	2,o9	1,37	2,58	2,o2	Gr.I
73	o,78	3,33	2,36	o,81	3,32	1,25	1,52	
74	o,77	2,3o	3,4o		2,52	1,57	1,27	
75	1,oo	+	+	+	+	+	+	
Mittelwert	o,85	2,87	2,33	1,56	2,o6	1,55	1,52	
Tier Nr.								
76	1,32	o,95	2,16	2,18	1,1o	1,68	1,36	
77	o,91	2,21	4,54	1,88	1,14	+	+	
78	o,74	2,96	+	+	+	+	+	
79	o,69		2,o5	1,45	o,8o	1,79	2,17	
80	1,oo	1,26	2,77	1,29	o,72	1,41	o,83	Gr.II
81	1,33		2,46	1,32	o,76	2,11	1,o5	
82	o,84	3.95	2,34	1,69	1,11	1,54	1,59	
83	o,56	2,95	1,61	1,91	+	+	+	
Mittelwert	o,88	2,61	2,42	1,76	o,94	1,67	1,53	

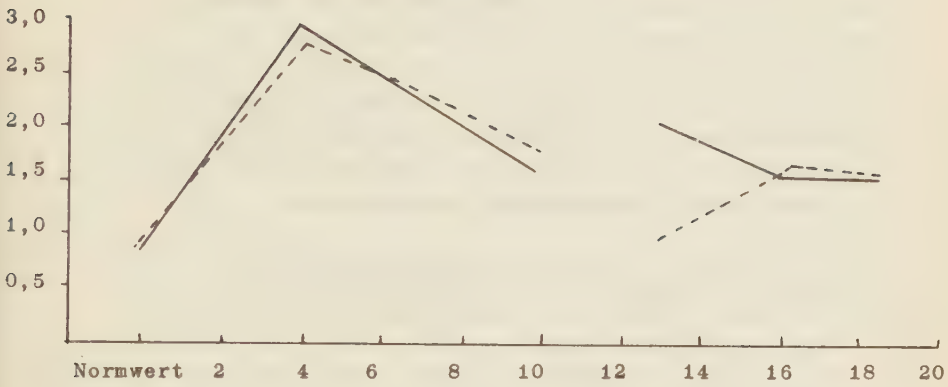

Abbildung 4: Cholesterin/Phosphorlipoid-Quotient im Blutserum
Ordinate: Werte des Quotienten;
Abszisse: Versuchsdauer in Wochen.

Gruppe I = ————
Gruppe II = - - - -

Der Verteilungsquotient (Cholesterin:Phosphorlipoide) im Blutserum stieg zu Beginn der Fütterung in beiden Gruppen stark an. In der 4. Woche kam es bei allen Tieren zu einem Abfall der Werte, wobei der Verteilungsquotient der gleichzeitig mit Vitamin A und E behandelten Tiere ab der 7. Woche etwas niedriger war.

d) Außer der Bestimmung der Cholesterin- und Phosphorlipoidwerte wurden vor Fütterungsbeginn und während der Cholesterinmast die Lipoproteidfraktionen des Serums mit Hilfe der Elektrophorese quantitativ erfasst. Dabei interessierte besonders die Relation α- zu β-Lipoproteiden. Die bei diesen Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 7 in Form der jeweiligen % - anteile der α-Lipoproteide wiedergegeben.

Nr.d.Tieres	Zeit in Wochen nach Fütterungsbeginn						
	vor Beginn	4.Wo.	7.Wo.	10.Wo.	13.Wo.	16.Wo.	19.Wo.
68	19	13	1o	14	7	9	12
69	17	2o	+	+	+	+	+
70	19	11	7	8	6	9	12
71	24	15	8	12	8	2o	18
72	23	11	15	11	9	18	11
73	17	19	7	15	9	11	11
74	18	9	1o		7	7	11
75	31	+	+	+	+	+	+
Mittelwert	21	14	1o	12	8	12	13
Nr.d.Tieres							
76	38	24	9	1o	5	8	18
77	19	11	8	8	6	+	+
78	24	8	+	+	+	+	+
79	21		11	9	3	12	12
80	19	12	11	11	7	25	18
81	2o		18	9	7	22	23
82	22	12	9	9	6	1o	11
83	2o	13	1o	8	+	+	+
Mittelwert	23	13	11	9	6	15	16

Tabelle 7: % Anteil der α-Fraktion der Lipoproteide des Serums.

Aus Tabelle 7 und Abbildung 5 ist zu ersehen, daß die α-Fraktion der Lipoproteide in beiden Gruppen während der Fütterungszeit stark absank. Nach Beendigung der Cholesterinmast und Absetzen der Vitamingaben nahm die α-Fraktion wieder zu, wobei auch hier in beiden Versuchs-

gruppen kein Unterschied bestand.

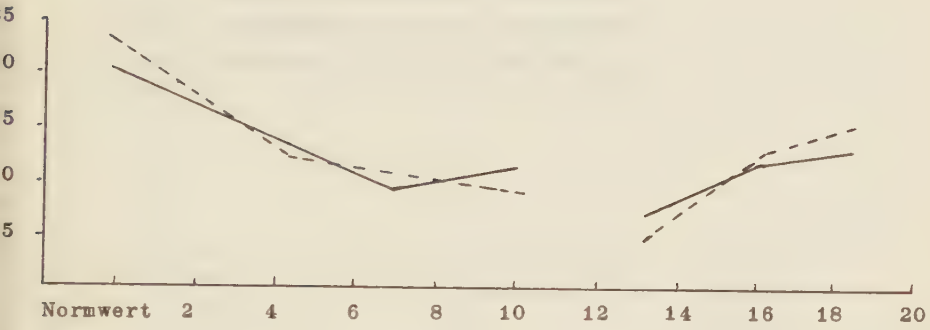

Abbildung 5: Ordinate: % Anteil der Fraktion;
Abszisse: Zeit der Versuchsdurchführung in Wochen. Gruppe I ———
Gruppe II - - -

e) Entwicklung des Arcus lipoides

Um die Ausbildung eines Arcus lipoides in beiden Gruppen beobachten und vergleichen zu können, wurden folgende Grade der Ausprägung unterschieden:

Grad 0 = kein Arcus
Grad 1 = stellenweise schmaler Arcus
Grad 2 = schmaler Arcus im ganzen Umfang, oder stellenweise breiter Arcus
Grad 3 = breiter Arcus im ganzen Umfang bzw. sehr breite, bis ins Parazentrum hineinreichende Einlagerungen.

Die ersten Zeichen eines Arcus lipoides traten in beiden Gruppen in der 4-5 Woche nach Fütterungsbeginn auf.
Die Mehrzahl der Tiere hatte in der 6. Woche geringe Cholesterineinlagerungen in der Cornea.

Tabelle 8 zeigt die Arcusausprägung in beiden Versuchsgruppen während und nach der Cholesterinmast.

Tabelle 8:

Entwicklung und Ausprägungsgrad des Arcus lipoides corneae in beiden Versuchsgruppen.

Nr.d. Tieres		Zeit in Wochen nach Fütterungsbeginn											
		5.Wo.	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.	12.Wo.	13.Wo.	15.Wo.	17.Wo.	19.Wo.
68	li	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	re	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
69		0											
		0	+										
70		1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
		1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
71		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72		0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
		0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
73		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74		0	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3
		0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3
75		+											
76		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
77		0	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	+	
78		+											
79		0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
		0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
80		1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
81		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
82		0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
83		0	0	0	0	0	0	1					
		1	1	1	1	1	1	2	+				

Die mit + bezeichneten Tiere sind vorzeitig gestorben.

li = linkes Auge

re = rechtes Auge

In der nachfolgenden Abbildung 6 wird das Ausmaß und die Dauer des Bestehens eines Arcus lipoides bei jedem Tier nochmals in Säulenform veranschaulicht. Hierzu wurden die Arcusgrade an beiden Augen jedes Tieres in den 19 Wochen der Versuchsdauer addiert.

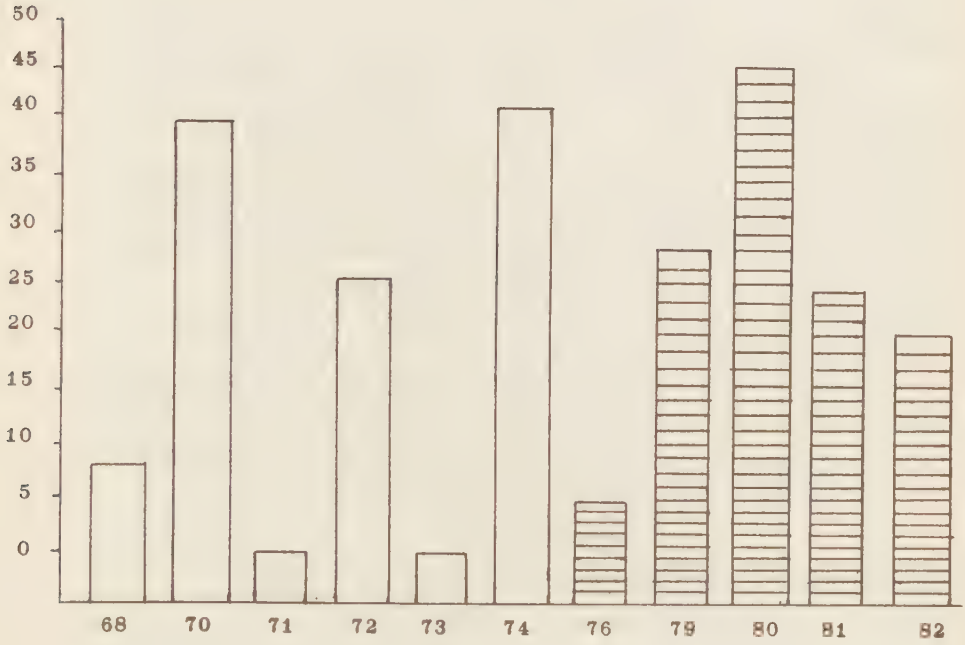

Abb. 6: Ordinate: Summe der Arcuszahlen;
Abszisse: Nr. des Tieres.

Gruppe I = weiß
Gruppe II = gestrichelt

Die Verteilung der Arcusgrade in den beiden Versuchsgruppen, wie sie sich am Tage der Tötung darstellte, gibt Tabelle 9 wieder.

Arcus-Grad	Gruppe I	Gruppe II
0	4 Augen	2 Augen(&)
1	2	4
2	4	4
3	2	-

Anmerk.(&) = bei Tier Nr.76 hat sich der Arcus nach Beendigung der Cholesterinmast wieder zurückgebildet.

Wie die Tabellen 8 und 9, sowie Abbildung 6 zeigen, kam es in beiden Gruppen zu einer stark wechselnden Arcusausprägung. Nur in Gruppe I, welche zugleich Vitamin A und E erhielt, ist an 4 Augen überhaupt kein Arcus entstanden. Nach Beendigung der Cholesterinmast blieb der Arcus lipoides meist unverändert weiterbestehen, gelegentlich kam es jedoch zu einer noch stärkeren Ausprägung. Dagegen bildete sich nur bei einem Tier der Arcus nach Beendigung der Cholesterinfütterung wieder zurück (Kaninchen 76 der Gruppe II). Tabelle 10 zeigt, daß zwischen den ermittelten Arcuszahlen und der anschließenden Cholesterinbestimmung in der Hornhaut keineswegs immer eine Übereinstimmung bestand.

Tabelle 10:

Nr.d.Tieres	Arcusgrad am Tötungstag	Cholesteringehalt d. Cornea in mg%
68	1	113
70	2	128
71	0	78
72	2	124
73	0	54
74	3	92
76	0	155
79	2	116
80	2	104
81	1	74
82	1	99

f) Bei der Betrachtung des Augenhintergrundes mit dem elektrischen Augenspiegel konnten bei keinem der Tiere aus beiden Gruppen eindeutige Cholesterinablagerungen in der Netzhaut festgestellt werden.

g) Die Sektion erbrachte folgendes Ergebnis:

1.Aorten:

Makroskopisch fanden sich bei allen Tieren in den Aorten atheromatöse Plaques, die bevorzugt am Arcus aortae und an den Abgangsstellen der Intercostalarterien zu finden waren. Auch hier wurde der Befund, je nach dem Ausmaß des atheromatösen Befalles, in Graden festgelegt.

Grad 0 = glatte Intima, ohne Befall.
Grad I = geringer, eben erkennbarer Befall.
Grad II = deutlicher Befall in Form einzelner punktförmiger Plaques.
Grad III= kleinfleckige atheromatöse Plaques stärkeren Grades.
Grad IV = ausgedehnter, massiver Befall mit breiten und erhabenen Schwielen.

Der makroskopische Befund der Aorten wurde mittels Plangravimetrie ebenfalls zahlenmäßig ausgedrückt. Außerdem wurde der Cholesteringehalt der Aorten quantitativ erfasst (Cholesterinbestimmung mit Angaben in mg%).

Die nachfolgende Tabelle 11 gibt die Ergebnisse der makroskopischen, plangravimetrischen, sowie der quantitativen Untersuchungen über das Ausmaß der Cholesterinablagerungen in den Aorten wieder.

Tabelle 11:

Nr.d.Tiere	Grad d.atheromat. Befalls i.d.Aorta	Plangravimetrische Ergebnisse in g	Cholesteringehalt d.Aorta in mg%
68	II	3,842	3oo
70	IV	27,51o	774
71	I	1,15o	127
72	II	5,821	7o2
73	III	2,378	284
74	IV	29,367	1o33
Mittelwert		11,678	537
Nr.d.Tiere			
76	IV	8,o26	528
79	IV	17,257	1182
80	IV	11,817	777
81	III	5,733	2o1
82	III	6,6o6	1o4o
Mittelwert		9,886	746

Die Tiere Nr. 69,75,77,78 und 83 sind während der Cholesterinmast gestorben; bei ihnen wurde keine Sektion durchgeführt.

Bei Berücksichtigung der Mittelwerte ist der Cholesteringehalt der Aorten bei den zugleich mit Vitamin A und E gefütterten Tieren, im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas niedriger, im einzelnen aber sicher nicht signifikant.

2. Wägungen der Nebenniere, sowie die quantitativen Cholesterinbestimmungen in Leber, Uvea, Linse und Sklera ergaben, daß bei Berücksichtigung der Mittelwerte der Cholesteringehalt von Sklera, Aorta und Leber bei den zugleich mit Vitamin A und E gefütterten Tieren zum Teil erheblich niedriger war als bei der Kontrollgruppe.

Die Befunde der Organanalysen sind in Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 12:

Tier Nr.	Uvea	Linse	Sklera	Aorta	Leber	NN re	NN li	
68	689[+)]	1oo	126	3oo	211	274	246	
70	39o	65	92	774	142	165	178	
71	229	79	7o	127	189	352	371	Gr.I
72	554	117	325	7o2	379	268	265	
73	315	1o9	92	284	31o	111	166	
74	366	38	222	1033	142	296	373	
Mittelwert	424	85	155	537	229	244	267	
Tier Nr.								
76	663	1o5	284	582	833	377	319	
79	576	91	216	1182	89o	597	488	
80	246	81	162	777	14o	17o	2o4	Gr.II
81	171	9o	1o4	2o1	134	142	13o	
82	998	83	525	1o4o	554	296	327	
Mittelwert	531	9o	258	756	51o	316	294	

[+)] Angaben jeweils in mg%

E. Besprechung der Ergebnisse.

16 Kaninchen erhielten 12 Wochen lang tgl. 1g Cholesterin und 2 ccm Olivenöl, acht von ihnen außerdem tgl. 20 000 I.E. Vit.A und 20 mg Vit.E.

Danach blieben alle Tiere weitere 7 Wochen ohne jede Behandlung und wurden 19 Wochen nach Fütterungsbeginn getötet.

Bei allen Tieren nahm der Gehalt des Blutserums an Cholesterin und Phosphorlipoiden während der Fütterung bis zur siebenten Woche stark zu. Danach lag der Cholesteringehalt bei den gleichzeitig mit Vit.A und E gefütterten Tieren deutlich niedriger. Die Phosphorlipoidwerte ließen in dieser Gruppe lediglich einen weiteren Anstieg vermissen.

Vermutlich vermögen die Vitamine A und E, kombiniert verabreicht, durch einen uns noch unbekannten Mechanismus (vermehrte Ausscheidung?) in den Cholesterinstoffwechsel so einzugreifen, daß es zu einem Abfall des Blutcholesterins kommt.

Nach Fütterungsende stiegen die Cholesterin- und Phosphorlipoidwerte wieder an, um nach der 13. Woche erneut und jetzt noch deutlicher abzufallen. Offensichtlich wurde nach Fütterungsende Cholesterin aus den Organen ins Blut ausgeschwemmt, da nach Absetzen des Cholesterins der Organgehalt an Cholesterin bei allen Tieren schnell zurückgeht (Tab.13), am stärksten in den blutreichen Geweben (Uvea, Leber), am wenigsten in der Aorta.

Behandlung	Zahl der Tiere	Cornea	Sklera	Uvea	Linse	Aorta	Leber	Nebennieren
Cholesterin 13 Wochen sofort getötet (LANG)	7	212	477	1569	145	815	1571	488
Cholesterin 12 Wochen, erst nach 19 Wo.getötet (eigene Versuche)	5	110	258	531	90	756	510	305
Cholesterin und Vit.A u.E 12 Wo; nach 19 Wo.getötet (eigene Versuche)	6	98	155	424	85	537	229	253

Tab.13 vergleicht die Ergebnisse der Organanalysen bei den nach

Cholesterinmast sofort getöteten Tieren (die Werte wurden der Arbeit von LANG entnommen) mit den eigenen Befunden bei Tötung erst sieben Wochen nach Fütterungsende.

Die α-Fraktion der Lipoproteide nahm während der Fütterung in beiden Gruppen stark ab, nach Fütterungsende erfolgte wieder ein Anstieg (Normalisierung der Relation α/βLipoproteide).

Die ersten Zeichen eines Arcus lipoides traten in beiden Gruppen in der 4-5 Woche auf. In der Folge entwickelte sich bei fast allen Tieren ein Arcus lipoides; bei den gleichzeitig mit Vit.A und E gefütterten Tieren blieb ein solcher an 4 Augen jedoch aus. Nach Beendigung der Cholesterinmast blieb der Arcus lipoides meist unverändert, gelegentlich allerdings wurde er noch deutlicher (Tier Nr. 72,74); während bei einem Tier (Nr. 76) Rückbildung eintrat. Zwischen den ermittelten "Arcuszahlen" und dem mg% Wert der Cholesterinbestimmung in der Cornea fand sich nicht immer eine Übereinstimmung.

Bei allen Tieren fanden sich in den Aorten atheromatöse Plaques. Die fettchemische Aufbereitung der Aorten zeigte, daß der Cholesteringehalt bei den zusätzlich mit Vit.A u.E behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe sieben Wochen nach Fütterungsende keine deutlichen Unterschiede erkennen ließ.

Die Organanalysen von Uvea, Linse, Sklera und Leber erbrachten bei den Tieren, die 12 Wochen lang Vit.A und E erhalten hatten, teilweise erheblich niedrigere Cholesterinwerte als bei der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren aber auch hier nicht so deutlich wie bei den Untersuchungen von LANG, bei denen die Tiere sofort am Ende der Fütterungsperiode getötet wurden.

Abschließend läßt sich sagen, daß die eigenen Untersuchungsergebnisse jene von LANG insofern bestätigen, als unter dem Einfluß von Vitamin A und E das Blutserum von der siebenten Woche an niedrige Cholesterinwerte aufweist und daß die Vitaminkombination bei einem Teil der Tiere das Auftreten eines Arcus lipoides verhindert. Bezüglich des Cholesterin-

gehaltes in verschiedenen Körperorganen und Augengeweben waren die Unterschiede in den beiden eigenen Versuchsgruppen dagegen weniger eindrucksvoll als bei LANG. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß nach Beendigung der Cholesterinmast diese Substanz allmählich wieder aus den einzelnen Körperorganen ausgeschieden wird (zunächst wieder Anstieg der Serumkonzentration!), wodurch der Vitamin A und E-effekt weniger deutlich wird, da diese Wirkstoffe auf das Ausmaß dieses Eliminationsvorganges offenbar keinen Einfluß haben.

F. Zusammenfassung

Bei gleichzeitiger Verabfolgung von Cholesterin und den Vitaminen A und E an acht Kaninchen über zwölf Wochen konnten gegenüber einer nur mit Cholesterin gefütterten Kontrollgruppe Unterschiede dahingehend festgestellt werden, daß unter dem Einfluß der Vitamine von der siebenten Fütterungswoche an ein weiteres Ansteigen des Serumcholesterins und der Phosphorlipoide ausbleibt und bei einigen Tieren weiterhin der sonst stets auftretende Arcus lipoides ausbleibt. Läßt man die Tiere nach der Cholesterinmast noch sieben Wochen überleben; so kommt es nach anfänglichem erneuten Anstieg des Serumcholesterins zu dessen weiterem Abfall und einer ebenfalls deutlichen Abnahme des zu Ende der Fütterungszeit stark überhöhten Cholesteringehaltes einzelner Körperorgane und Augengewebe.
Da sich in dieser Hinsicht die beiden Versuchgruppen kaum unterschiedlich verhalten, scheint der Vitamin-Kombination A und E kein Einfluß auf diesen Ausscheidungsprozess (etwa im Sinne seiner Beschleunigung) zuzukommen.
Dadurch wird der einer Cholesterineinlagerung entgegenwirkende Vitamin A und E -effekt bei längerer Überlebenszeit nach Fütterungsende weniger deutlich bzw. nicht mehr erfassbar.

G. Literaturverzeichnis

Anitschkow,N. und Chalatow,S.	Zbl.allgem.Path.24,1 (1913)
Aschoff,L.	Beitr.path.Anatom.allgem.Pathol. 47,1 (1910)
Baguena,M.	Arch.med.exp.(span)14,47 (1951)
Bächthold,H.P.	Die Vitamine,Roche 1955 Heft 1,S.33
Brocali,G.und Camera,A.	Endocrinologia e Scienza della Constitutianna XXII,Farc,IV 256-274 (1955)
Bruger,M.	Proc.soc.exp.Biol.Med.59,56 (1945)
Büchner,F.	Spez.Pathologie (1960), Verlag Urban-Schwarzenberg
Callazo,J.A.Torrez,J.	Klin.Wochenschr. (1934), 1878 Kongr.Z.Blatt 78
Casanova,F.	Arch.Fisiopathol.ecc 4,307 (1936)
Chalier,J.Jeune,M.Simon,F.	S.R.Soc.Biol.129,29,606 (1938)
Cimbal,O.	Diskussionsbemerk.zum Vortrag Sautter,H.und Sartori,C. 23.Tagg.Nordwestdeut.Augenärzte, Göttingen 1958
Clerc	Diss.Bern 1943 (Z.Vitforsch.14,4 365,1944)
Dam,H.	J.Nutrit.27,193 (1944)
Doles,E.	J.Amer.Med.Ass.156,4,460 (1954)
Drigalski,W.und Laubmann,W.	Klin.Wochenschr.(1933),308,1171
Fasold	Z.Exper.Med.94,35 (1934)
Galeone und Boero	Acta Gerontol.6,1-20,(1951)
Gofmann,J.W.u.Mitarb.	Die Medizinische (1955),572,639
Grant,F.	Z.klin.Med.133,168,(1937)
Heinrich,M.R.und Mattill,H.A.	Proc.soc.exp.Biol.Med.52,344(1943)
Hess,H.und Kunlin,J.	Die oblit.Gefäßerkrankungen (1959) Verlag Urban-Schwarzenberg
Hueper,W.C.	Arch.Path.38,162 (1944); 39,51 (1945) Amer.J.Clin.Path.26,559 (1956)
Ignakowski,A.	Virch.Arch.198,248 (1909)

Jusatz,H.J.	Klin.Wochenschr.(1934),95
Küchle,H.J.	63.Vers.D.O.G. Berlin 1960
Lang,E.	Diss.München (1960)
Lewerenz,E.	Diss.Göttingen (1940),S.15
Linzbach,A.J.	Die Bedeutung d.Gefäßwandfaktoren f.d.Entstehung d.Arterioskl. Verh.Dtsch.Ges.Path.41.Tg,24,1057
Monnier,M.und Farchadi,A.	Arch.Sci.phys.natur.(5) 23,(146); C.R.Seances Soc.Phys.Hist.natur. Geneve 58,244 (1941)
Moreton,J.R.	Science 106,190 (1947); 107,371 (1948)
Morton und Mitarb.	Biochem.J.60,28,(1955)
Moses,C.	Angiology 3,397 (1952)
Okey,R.	Phys. Kongress 55,II (1938)
Oppenheim,E und Bruger,M.	Arch.Pathology 53,520 (1952)
Pincherle,M.und Antonini,M.	Boll.soc.ital.biol.sper.11, 386 (1936);Ph 99,435
Pomernaze,J.und Chessin,M.	Amer.Heart 49,262-266 (1955)
Ralli und Waterhouse	Proc.soc.exp.Biol.Med.30, 519 (1933)
Ratschow,M. und Dembowski,U.	Münchener Med.Wochenschr. (1955) 43,1432-1435
Sampson,Myra,M.Potter,L.M.	Fed.Proc.6,420 (1947)
Sartori,C.	Medizinische (1958) 17,734-35
Sautter,H.	Dtsch.med.Wschr.83,35,1514 (1958)
Schelling,R.	Diss.Tübingen (1938) S.21; Ph 112,163
Schettler,G.	Ärztl.Forschung 6,174-77 (1951); Med.(1955)36,1247; Dtsch.med.J.8,291 (1957); Fettstoffwechselveränderungen b. Arterioskl.Hdb.d.Inn.Med.Bd.7,II. Teil
Smith,J.	Nutrition 8,675(1934)
Stammler,J.Pick,R.Katz,L.	Circilation 8,455 (1953)
Sure,Kik	Church.proc.soc.exp.Biol.Med. 30,620 (1933)

Weitzel,G.Fretzdorff,A.Heller S.	Hoppe Seylers Z.f.phys.Chem. 303,956,14
Weitzel,G.Schön,H.Gey,F.Buddecke,E.	Hoppe Seylers Z.F.phys.Chem. 304,247-272 (1956); Vortr.3.Int.Vit.E Kongr. Venedig 7.9.55
Weitzel,G.Schön,H.Gey,F.	Klin.Wschr.33,Heft 31/32,773 (1955); Ther.Gegenw.94,433 (1955)
Wendt,H.	Klin.Wschr.9 (1935)
Windaus,A.	Zschr.phys.Chem.67,H.2 (1910) diese Z.67,174 (1910)
Van Bruggen,J.T.Straumfjord,J.V.	J.Lab.Clin.Med.33,1,67-74 (1948)
Vannas,S.Orma,H.	Acta ophth.36,3,601-612,(1958
Voigt,K.D.Gadermann,E.	Dchr.Arch.klin.Med.204409-429 (1957)

Lebenslauf

Am 1.3.1936 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr.med.dent.Johannes Hocke und seiner Ehefrau Margot, geborene Nemela, in Breslau geboren.

Ich besuchte von 1942-45 die Volksschule in Laurahütte O/S, nach der Flucht bis 1950 die Grundschule in Bad Blankenburg/Thüringen und von 1950-54 die Oberschule in Rudolstadt, an der ich die Reifeprüfung bestand.

Nach fast einjähriger Krankenpflegertätigkeit übersiedelte ich in die Bundesrepublik und begann 1956 das Medizinstudium an der Universität München. Hier legte ich 1958 die ärztliche Vorprüfung und 1961 das medizinische Staatsexamen ab.